



15

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/675, 9/28	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/65499 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03920 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juni 1999 (08.06.99) (30) Prioritätsdaten: 198 26 517.4 15. Juni 1998 (15.06.98) DE (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE). (72) Erfinder: ENGEL, Jürgen; Erlenweg 3, D-63755 Alzenau (DE). RAWERT, Jürgen; Bezirksstrasse 27, D-63755 Alzenau (DE). SAUERBIER, Dieter; Rauhe Horst 18, D-33824 Werther (DE). WICHERT, Burkhard; Roonstrasse 48, D-33615 Bielefeld (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: CYCLOPHOSPHAMIDE COATED TABLETS (54) Bezeichnung: CYCLOPHOSPHAMID FILMTABLETTEN (57) Abstract <p>The invention relates to coated tablets having cyclophosphamide as active substance, containing in the core cyclophosphamide, one or more fillers, one or several dry binding agents but no pre-swollen starches, flow regulation agents and lubricants. In a preferred embodiment of the invention, the core of the film tablet contains lactose monohydrate, D-mannite or CaHPO₄ as fillers, non-pre-swollen corn starch or micro fine cellulose as dry binding agents, highly dispersed silicon oxide as flow regulation agents and magnesium stearate, stearic acid, glycerin palmitostearate, polyethylene glycol, talc or glycerin monobehenate as lubricants.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft Filmtabletten mit Cyclophosphamid als Wirkstoff, die im Kern Cyclophosphamid, einen oder mehrere Füllstoffe, ein oder mehrere Trockenbindemittel, jedoch keine vorgequollene Stärke, Fließregulierungsmittel und Schmiermittel enthalten. Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält der Kern der Filmtablette als Füllstoff Lactose Monohydrat, D-Mannit oder CaHPO₄, nicht vorgequollene Maisstärke oder microfeine Cellulose als Trockenbindemittel, als Fließregulierungsmittel hochdisperses Siliciumdioxid und als Schmiermittel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Glycerinpalmitostearat, Polyethylenglycol, Talkum oder Glycerinmonobehenat.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Cyclophosphamid Filmdabletten

Die Erfindung betrifft Cyclophosphamid Filmdabletten sowie ein Verfahren zu
5 ihrer Herstellung. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Cyclophosphamid ist ein seit Jahrzehnten in der Chemotherapie eingeführtes
Mittel mit breitem Antitumorspektrum zur Behandlung solider Tumoren wie
Mamma-Ca, Bronchial-Ca sowie Hämoblastosen.

An Arzneiformen sind bisher Dabletten, Dragees sowie hauptsächlich
10 Lyophilisate mit verschiedenen Hilfsstoffen wie Mannit oder Harnstoff
bekannt.

Das EP 0519099 beschreibt Dabletten enthaltend Cyclophosphamid und
vorgequollene Stärke, hergestellt durch ein Direkt-Dablettierverfahren.

Da Cyclophosphamid gesundheitsgefährdend ist und aus diesem Grund ein
15 direkter Kontakt mit diesem Stoff ein potentiellcs Risiko darstellt, werden die
nach EP 0519099 hergestellten Dabletten als Kerne für Manteldabletten
verwendet und so mittels einer zweiten Dablettierung umhüllt. Dieses
Verfahren ist technisch aufwendig. Ferner werden für die Herstellung von
Manteldabletten spezielle Dablettiermaschinen benötigt.

20

Es besteht somit der Bedarf einer einfachen und wirtschaftlichen Herstellung
von Cyclophosphamid enthaltenden, festen Arzneiform zur oralen
Anwendung.

Hierbei gilt es zu berücksichtigen, daß die Arzneiformen umhüllt sein
25 müssen, damit der direkte Kontakt zum cytotoxischen Wirkstoff vermieden
wird.

Es ist außerdem bekannt, daß Cyclophosphamid chemisch labil ist, somit
muß auch die Stabilität der Arzneiformen berücksichtigt werden.

30

Überraschenderweise ist es gelungen, Filmtabletten enthaltend Cyclophosphamid herzustellen, ohne den Einsatz von vorgequollener Stärke.

Auf der Basis der in Beispiel I aufgeführten Kompatibilitätsuntersuchungen wurden geeignete Hilfsstoffe ausgewählt. Überraschend war hierbei, daß die
5 Stabilität von Cyclophosphamid in Anwesenheit von vorgequollener Stärke eher mittelmäßig ist.

Außerdem war es überraschend, daß die gefertigten Filmtabletten eine ausreichende Stabilität zeigen, obwohl der Wirkstoff herstellungsbedingt während des Filmungsprozesses durch Feuchtigkeit und Wärme belastet
10 wird.

Beispiel 1

15 Untersuchungen zur Kompatibilität von Cyclophosphamid mit diversen Tablettierhilfsstoffen

Es wurden jeweils 53,5 mg Cyclophosphamid und 86,5 mg (Hilfsstoff 1-10) bzw. 3,0 mg (Hilfsstoff 11-18) vermischt und komprimiert. Die Lagerung der
20 Komprinate erfolgte bei 31° C über 6 Monate. Die Zersetzung des Wirkstoffes erfolgte über Chloridbestimmung.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Funktion des Hilfsstoffes		Hilfsstoff	Zersetzung Cyclophospha- mid	Ver- färbung
FÜLLSTOFF	1	Lactose, wasserfrei	2,52	++
	2	Calciumphosphat	3,85	-
	3	Calciumphosphat wasserfrei	2,02	-
	4	Emcompress (CaHPO ₄)	1,50	
	5	D-Mannit	1,15	-
	6	Lactose Monohydrat	0,70	-
FÜLLSTOFF/ TROCKENBINDEMITTEL/ ZERFALLSBESCHLEUNIGER	7	Mikrokristalline Cellulose	1,50-1,73 *	-
	8	Cellulose (Elcema)	0,85 - 1,32 *	- +
	9	Vorgequollene Stärke	1,02	- +
	10	Maisstärke	0,75	-
ZERFALLSBESCHLEUNIGER	11	Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	1,5	++
FLIESSREGULIERUNGSMITTEL	12	Hochdisperses Siliciumdioxid	0,46 - 1,72 *	- +
FLIESSREGULIERUNGSMITTEL/ SCHMIERMITTEL	13	Magnesiumsterat	1,51	- +
	14	Stearinsäure	0,94	- +
	15	Glycerinpalmitostearat	0,82	-
	16	Polyethylenglycol	0,68	-
	17	Talkum	0,55	-
	18	Glycerinmonobeherat	0,30	-

* Abhängig vom Typ

Beispiel 2

Herstellung von Tablettenkernen (50 mg Cyclophosphamid)

Direkttablettierung

5

0,535 mg Cyclophosphamid, 0,390 mg Lactose Monohydrat, 0,400 mg microfeine Cellulose, 0,200 mg Maisstärke, 0,040 mg Talkum und 0,020 mg hochdisperses Siliciumdioxid werden gesiebt und homogenisiert. Anschließend wird 0,015 mg Magnesiumstearat zugesetzt und gemischt. Die so hergestellte Masse wird zu

10 Tabletten verarbeitet:

Gewicht:	160 mg
Härte:	> 30 N
Zerfall:	< 10 min.

15

Beispiel 3

Herstellung von Filmdabletten (50 mg Cyclophosphamid)

20

11,83 g Polyethylenglycol und 2,37 g Polysorbat 80 werden in 75,21 g Wasser gelöst.

1,9 g Carboxymethylcellulose Natrium werden in 80,0 g Wasser gelöst. Die Lösungen werden zusammengeführt. Es werden anschließend 23,67 g Talkum, 23,67 g Titandioxid und 0,24 g Simeticone hinzugefügt und homogenisiert. Anschließend werden 17,73 g einer 30%igen Acrylsäureethylester-Methacrylsäure-Methylester-Copolymerisat Dispersion in Wasser hinzugegeben. Die Tablettenkerne werden alsdann in einem geeigneten Gerät mit der hergestellten Suspension besprüht:

30

Sollgewicht einer Filmdablette: 166 mg

Beispiel 4

Untersuchung der Stabilität von Cyclophosphamid Filmtabletten

Zersetzung Cyclophosphamid nach 3 Monaten		
	26° C / 60% rF	31° C / 40%
Charge 1	0,30	4,12
Charge 2	0,17	2,36

5

Bei einer Lagerung bei < 25° C wird eine Stabilität der Filmtabletten von bis zu 3 Jahren erwartet.

10

15

20

25

Patentansprüche

1. Filmdabletten mit Cyclophosphamid als Wirkstoff enthaltend im Kern Cyclophosphamid, einen oder mehrere Füllstoffe, ein oder
5 mehrere Trockenbindemittel jedoch keine vorgequollene Stärke, Fließregulierungsmittel und Schmiermittel.
 2. Filmdabletten nach Anspruch 1 enthaltend im Kern als Füllstoff Lactose Monohydrat, D-Mannit oder CaHPO_4 , nicht vorgequollene Maisstärke oder
10 microfeine Cellulose als Trockenbindemittel, als Fließregulierungsmittel hochdisperses Siliciumdioxid, als Schmiermittel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Glycerinpalmitostearat, Polyethylenglycol, Talkum oder Glycerinmonobehenat.
 - 15 3. Filmdabletten nach Anspruch 2 wobei die Kerne die Hilfsstoffe sowohl einzeln als auch im beliebigen Gemisch enthalten können.
 4. Filmdabletten nach Anspruch 1 bis 3 enthaltend pro 1 Teil Cyclophosphamid im Kern Lactose Monohydrat. Microfeine Cellulose, nicht vorgequollene
20 Maisstärke, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat im folgenden Verhältnis:
- | | | |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| Lactose Monohydrat | 0,2 - 1,5 | vorzugsweise 0,5 -1 besonders 0,73 |
| Microfeine Cellulose | 0,2 - 1,5 | vorzugsweise 0,5 -1 besonders 0,74 |
| nicht vorgequoll. Maisstärke | 0,1- 1,5 | vorzugsweise 0,2-0,7 besonders 0,37 |
| 25 Talkum | 0,01-1,5 | vorzugsweise 0,05-0,08 besonders 0,07 |
| hochdisperses Siliciumdioxid | 0.01-0,1 | vorzugsweise 0,01-0,5 besonders 0,04 |
| Magnesiumstearat | 0,01-0,1 | vorzugsweise 0,01-0,05 besonders 0,03 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/675 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 519 099 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23 December 1992 (1992-12-23) cited in the application claims 1-8 -----	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Δ" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 1999

Date of mailing of the international search report

21/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PLI/EP 99/03920

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0519099 A	23-12-1992	CA 2043864 A US 5047246 A	05-12-1992 10-09-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC./EP 99/03920

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/675 A61K9/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 519 099 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-8 -----	1-4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Oktober 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Uiber, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03920

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0519099 A	23-12-1992	CA 2043864 A	05-12-1992
		US 5047246 A	10-09-1992
